



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för Anatomi, Fysiologi och
Biokemi

Kammararytmi hos hund

Behandling – när och med vad?

Daniela Mirbt

*Uppsala
2015*



Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:36

Kammararytmi hos hund – Behandling – när och med vad?

Ventricular Arrhythmia in Dogs – Treatment – when and with what?

Daniela Mirbt

Handledare: Clarence Kvarf, institutionen för Anatomi, Fysiologi och Biokemi

Examinator: Eva Tydén, institutionen för Biomedicin och Veterinär Folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: Kandidatarbete 2015:36

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: arytm, ventrikulära extraslag, ambulatorisk elektrokardiografi, antiarytmika, hund

Key words: arrhythmia, ventricular premature contractions, ambulatory electrocardiography, antiarrhythmic, dog

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Anatomi, Fysiologi och Biokemi

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Metod och material.....	3
Litteraturstudie.....	4
<i>Ventrikulära arytmier</i>	<i>4</i>
Hjärtats rytm.....	4
Uppkomst av arytm	5
Ventrikulära extraslag	5
Ventrikeltakykardi.....	5
Kammarflimmer	6
Heart rate turbulence	6
EKG-bilder	6
Prevalens.....	8
<i>Diagnostik.....</i>	<i>9</i>
24-timmars EKG	9
<i>Behandling.....</i>	<i>11</i>
Medicinskt: antiarytmika.....	11
Defibrillator	14
<i>Predisponerade raser/sjukdomar</i>	<i>14</i>
Arytmogen högerkammar kardiomyopati (ARVC) hos boxer.....	14
Dilaterad kardiomyopati (DCM) hos dobermann.....	14
Medfödd ventrikulär arytm hos schäfer.....	14
Diskussion.....	15
Slutsats.....	16
Referenslista	17

Förkortningar

AEKG	Ambulatorisk elektrokardiografi
ARVC	Arytmogen högerkammarkardiomyopati
DCM	Dilaterad kardiomyopati
EKG	Elektrokardiografi
HRT	Heart rate turbulence
VES	Ventrikulära extraslag
VF	Ventrikulärt flimmer
VT	Ventrikulär takykardi

SAMMANFATTNING

Ventrikulära takyarytmier är den vanligaste typen av rytmrubbningar hos hundar. Ventrikulära extraslag (VES), när depolarisationen utgår från kammaren, är den mildaste formen. Flera VES på rad med en hög hjärtrytm kallas ventrikulär takykardi (VT) och kan utvecklas till livshotande kammarflimmer (VF) då inget blod pumpas ut i kroppen.

Arytmier upptäcks normalt vid en klinisk undersökning med auskultation följt av elektrokardiografi (EKG). Dessa korta tre-minuters avläsningar kan identifiera en arytm om den är vanligt förekommande. Allt vanligare blir användningen av 24-timmars ambulatorisk elektrokardiografi (AEKG) som läser av hjärtrytmen under ett helt dygn. AEKG är mycket användbar för att upptäcka oregelbundna arytmier. Boxer och dobermann är predisponerade raser där AEKG är särskilt användbar för att ställa diagnos i ett tidigt skede och kunna sätta in behandling vid rätt tidpunkt.

VES ger breda onormala QRS-komplex på EKG. Beroende på morfologi av QRS-komplexet kan avgöras i vilken kammare det ektopiska fokuset finns. Vid kammarflimmer sker depolarisationerna slumpmässigt från olika ställen i kammaren och på EKG syns bara oregelbundna svängningar i baslinjen.

Behandling av kammararytmier sker med antiarytmika tillhörande klass I, II och III. Antiarytmika verkar på olika faser av hjärtcellens jonflöde vid en aktionspotential. Klass I är natriumkanalhämmare, klass II är betablockare och klass III är kaliumkanalhämmare. ”Cardiac Arrhythmia Suppression Trial” (CAST)-studien som utfördes på människor visade att behandling med klass I kan öka dödligheten. Därefter har användningen av klass I-preparat minskat och istället ökar användningen av klass II och III.

Kroniska arytmier kan ibland behandlas effektivt med sotalol som tillhör klass III och har verkan som både kaliumkanalshämmare och betablockare. Dubbla effekter uppnås även genom kombinationsterapi, ofta med en klass I och en klass II antiarytmika.

Behandling bör sättas in med anledning av de kliniska symtomen. Utseendet på EKG ska tas med i bedömningen men inte utgöra enda motivet till behandling. Det finns endast fåtal studier som undersökt antalet ventrikulära extraslag hos normala friska hundar.

SUMMARY

Ventricular tachyarrhythmias are the most common type of rhythm disturbance in dogs. Ventricular premature contractions (VPC), when the depolarization originates from the ventricles, are the mildest form of ventricular tachyarrhythmia. Three or more VPC in a row with a high heart-rate is called ventricular tachycardia (VT) and can develop into life-threatening ventricular fibrillation (VF) because no blood is pumped out into the body.

Arrhythmias are usually detected during an examination with auscultation and electrocardiography (ECG). These short three-minute ECG-recordings can identify an arrhythmia if they occur very frequently. The use of 24-hour ambulatory electrocardiography (AECG) is becoming more common. AECG is recording ECG for a whole day and is therefore very applicable for detecting irregular arrhythmias. Boxer and Doberman pinscher are predisposed breeds and AECG is used to set an early diagnosis and to start treatment at the right time.

VPC have wide bizarre looking QRS-complexes on the ECG. Depending on morphology of the QRS-complex it can be decided in which ventricle the ectopic foci are located. During ventricular fibrillation the depolarizations occur randomly throughout the ventricular myocardium and on the ECG only irregular fluctuations in the baseline are seen.

Drugs used to treat ventricular arrhythmias are antiarrhythmic agents belonging to class I, II and III. Antiarrhythmic agents exert their effect in different phases of ion-flow in the cardiac cell during an action potential. Class I block sodium channels, class II are beta-adrenergic blockers and class III block potassium channels. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) was done on humans and showed that treatment with class I antiarrhythmic drugs can increase mortality. Since then the use of class I drugs has decreased and instead the use of class II and III drugs are increasing.

Chronic arrhythmias are sometimes effectively treated with sotalol, a class III drug with an effect as both a potassium channel blocker and as a beta-adrenergic. Dual effects can also be achieved by combination therapy, usually by combining a class I and a class II drug.

Start of treatment should be based on the clinical signs. The ECG results should be incorporated into the decision-making but not be solely relied on. Only a few studies have been made investigating the frequency of ventricular premature contractions in healthy dogs.

INLEDNING

Ventrikulära takyarytmier är den vanligaste typen av rytmrubbningar hos hundar (Kittleson & Kienle, 1998). Arytmin kan vara harmlös eller livshotande beroende på frekvens, morfologi, hjärtfrekvens och kliniska symtom. Ventrikulära takyarytmier innefattar enstaka ventrikulära extraslag till dödligt kammarflimmer (Côte & Ettinger, 2005).

Vanligtvis upptäcks arytmier vid en klinisk undersökning med auskultation och elektrokardiografi (EKG). Då ventrikulära arytmier oftast är oregelbundna är det en fördel att istället använda 24-timmars ambulatorisk elektrokardiografi (AEKG) vid diagnostisering (Côte & Ettinger, 2005).

Ventrikulära takyarytmier behandlas medicinskt med antiarytmika klass I, II och III. Antiarytmika verkar på olika faser av hjärtcellens jonflöden vid en aktionspotential (Kittleson & Kienle, 1998). I vilket skede behandling ska sättas in är en fråga som kräver fler studier. Sedan "Cardiac Arrhythmia Suppression Trial" (CAST)-studien som utfördes på människa visade att behandling med klass I antiarytmika kan öka dödligheten (Echt *et al.*, 1991) har behandling av ventrikulära arytmier ifrågasatts än mer (Côte & Ettinger, 2005).

Syftet med litteraturöversikten är att få en djupare inblick i vilka kammararytmier som förekommer hos hundar, hur de ser ut på EKG, diagnostik och en översikt av möjliga behandlingar och när behandling ska sättas in.

METOD OCH MATERIAL

Databaserna Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar och Primo har använts. Sökord var ("ventricular arrhythmia" AND "canine OR dog") och ("ventricular premature beat" AND "canine OR dog" AND "Holter monitor") och ("ventricular arrhythmia" AND "treatment OR antiarrhythmic"). Vissa referenser har hittats via andra artiklars litteraturförteckning.

LITTERATURSTUDIE

Ventrikulära arytmier

Hjärtats rytm

Det finns två sorters celler i hjärtat: kontraktile celler och pacemakerceller. De flesta myokardceller är kontraktile men i vissa områden finns pacemakerceller som utgör retledningssystemet. Pacemakerceller finns i sinusknutan, AV-knuta, Hiska bunt och Purkinjefibrerna i kammarväggen. Pacemakercellerna skiljer sig från de övriga hjärtcellerna då de inte har en stabil membranpotential, istället rör sig potentialen långsamt mot gränsen för aktionspotential. Den långsamma spontana depolarisationen sker snabbast i sinusknutan och är den som styr hjärtrytmen (Cranefield *et al.*, 1973).

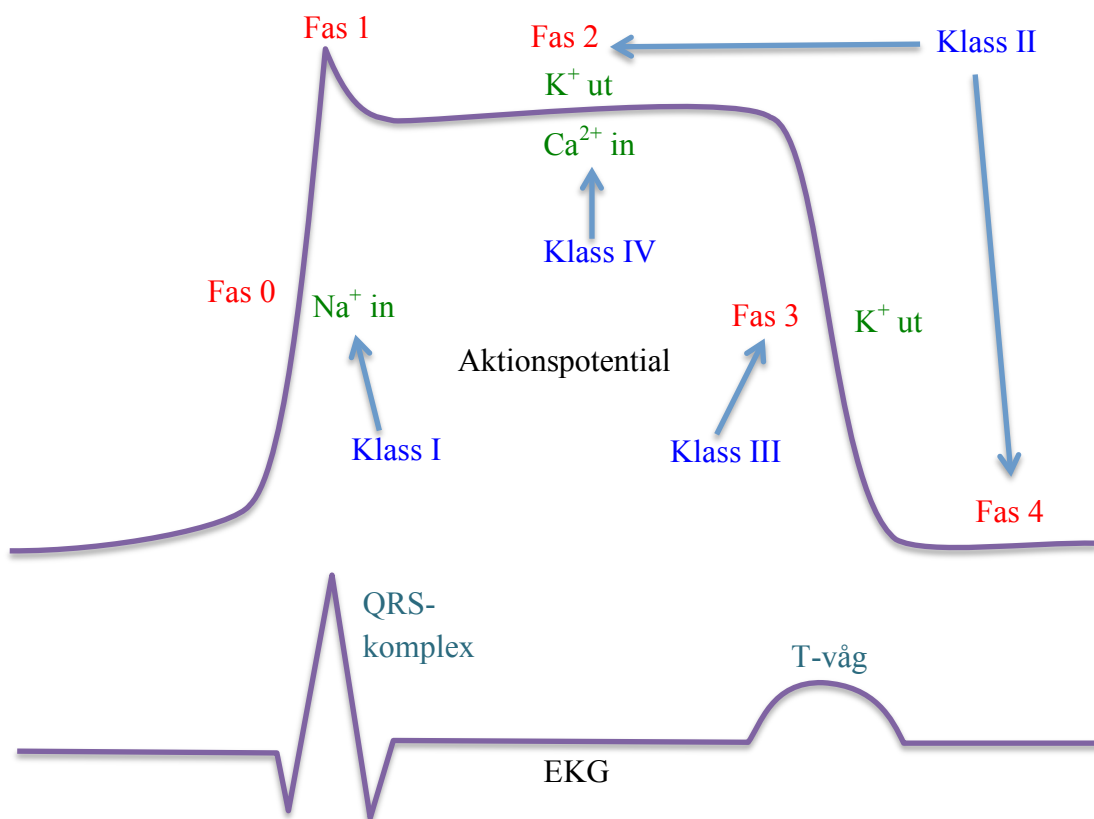


Bild 1 – Jonflöden vid en aktionspotential i en hjärtcell. Bild: Daniela Mirbt, 2015.

När en kontraktile myokardcell har blivit depolariserad har den en lång refraktärperiod då den inte kan stimuleras av en ny aktionspotential. Tiden för kontraktion och repolarisation är lika lång. När en kontraktile myokardcell depolariseras öppnas Na^+ -kanaler så att natriumjoner flödar in i cellen, fas 0. Na^+ -kanalerna inaktiveras fort och membranet börjar repolariseras, fas 1, men blir fördröjt till följd av öppnandet av spänningskänsliga Ca^{2+} -kanaler som bildar en plåtfas. I plåtfasen, fas 2, råder en jämvikt mellan inflödet av Ca^{2+} och Na^+ och utflödet av K^+ . Repolarisationen sker när K^+ -kanaler öppnas som reaktion på depolarisationen med viss tidsfördröjning, fas 3. Utflödet av K^+ överstiger inflödet av Ca^{2+} och cellmembranet återgår till sin negativa vilopotential. Pacemakercellerna har ett något annorlunda förlopp då de saknar den stabila membranpotentialen. I fas 4 sker istället en gradvis depolarisation (Sjaastad *et al.*, 2010).

Uppkomst av arytm

En kammararytmi kan uppstå genom bildning av ett ektopiskt fokus eller genom en störning i retledningen. Ett ektopiskt fokus är en skadad region i myokardiet som blir spontant exciterad och ger upphov till en aktionspotential oberoende av sinusrytmen. En sådan aktionspotential kan leda till att kamrarna kontraherar och att hjärtat gör ett extraslag. Ektopiska foci bildas oftast i andra pacemakerceller i hjärtat än i sinusknutan men kan också bildas i vanliga myokardceller (Kittleson & Kienle, 1998).

Vid störning i retledning talas om "re-entry". Den elektriska impulsen går inte den normala retledningsvägen utan färdas istället en annan väg. Impulsen går i en cirkulär bana i hjärtat i celler med långsammare retledning. Detta leder till att när impulsen gått ett varv är cellerna inte i refraktärperioden längre utan mottagliga igen för en ny impuls (Miller & Adams, 2009; Kittleson & Kienle, 1998).

Ventrikulära extraslag

Ventrikulära extraslag (VES) är för tidiga depolarisationer i myokardiet som utgår från kammaren (Cha *et al.*, 2012). VES uppkommer om ett ektopiskt fokus i kammaren ger upphov till en depolarisationsvåg. VES kan vara unifokala eller multifokala i sitt ursprung. Multifokala VES är värre då det innebär att en större del av hjärtat är skadat. VES som inträffar på T-vågen kallas R-på-T-fenomen och är den allvarligaste formen av VES då hjärtat är som känsligast att gå i flimmer då kamrarna är i repolarisationsfas. VES som inträffar i vartannat slag kallas bigemi och i vart tredje slag trigemi. En dubblett är två VES på rad och triplete är tre VES på rad. Monomorfa VES har samma utseende och utgår från samma ektopiska foci, medan polymorfa VES har olika utseende vilket ofta beror på att de utgår från flera olika ektopiska foci (Kittleson & Kienle, 1998).

Om extrasystole inträffar direkt efter en normal kontraktion kommer inte något blod pumpas ut vid extraslaget då kamrarna inte hunnit fyllas igen. VES åtföljs ofta av en kompensatorisk paus. En kompensatorisk paus är ett uteblivet slag i sinusrytmen. Pausen uppstår för att depolarisationsvågen från sinusknutan efter ett VES inte kommer att utlösa en kontraktion av kamrarna då de nu befinner sig i refraktärfas och inte kan exciteras. Men depolarisationen därefter leder till en kontraktion som även blir kraftigare än normalt då kamrarna nu innehåller mer blod än vanligt (Sjaastad *et al.*, 2010).

Ventrikeltakykardi

Tre eller fler VES på rad med en hög hjärtfrekvens, >180 slag/min, kallas för ventrikeltakykardi (VT). Ju snabbare takykardi, tiden mellan depolarisationerna, desto allvarligare VT. En mycket snabb takykardi, >300 slag/min ger sänkt "cardiac output" vilket kan ge hypotension och synkope om takykardin varar längre än 6-8 sekunder. Detta är ett vanligt symptom hos boxer och dobermann med kardiomyopati. VT kan vara från några sekunder till längre perioder. VT kan också ge upphov till kammarflimmer (Kittleson & Kienle, 1998).

Kammarflimmer

Ventrikelflimmer (VF) är ett livshotande tillstånd då kamrarnas pumpningsförmåga helt upphör: inget blod pumpas ut i kroppen. Den vanligaste orsaken till kammarflimmer är kraftigt minskat blodflöde till myokardiet i kamrarna t.ex. vid hjärtinfarkt (Sjaastad *et al.*, 2010). Det finns många olika orsaker till kammarflimmer t.ex. VES som inträffar på en T-våg, anestesi och hjärtsjukdom (Kittleson & Kienle, 1998).

Heart rate turbulence

Heart rate turbulence (HRT) beskriver korttidsvariationen av hjärtfrekvensen efter ett ventrikulärt extraslag. Precis efter VES ökar hjärtfrekvensen för att sedan återgå till normal frekvens. Ett ventrikulärt extraslag orsakar en kortvarig sänkning av arteriellt blodtryck. Baroreceptorn signalerar då så att parasympatikus minskar och hjärtrytmen ökar. Då trycksänkningen är kortvarig blir det arteriella trycket nu förhöjt och med en ökad kontraktilitet fås istället en aktivering av parasympatikus via baroreceptorerna och en sänkning av hjärtrytmen (Noszczyk-Nowak, 2012a).

HRT kan observeras under 15-20 hjärtcykler efter ett VES vilket kan bero på baroreflexen. Bedömning av HRT används inom humanmedicinen för att identifiera personer som löper högre risk att dö pga. hjärtsjukdom. Avsaknad av HRT efter en hjärtinfarkt innebär en ökad risk att dö (Noszczyk-Nowak, 2012b). Europeiska kardiologiska associationen har definierat HRT som ett mått på nervus vagus aktivitet (Bauer & Schmidt, 2003).

EKG-bilder

Ventrikulärt extraslag

Ventrikulära extraslag har onormala QRS-komplex som kommer för tidigt (kortare avstånd till föregående QRS-komplex än det normala QRS-QRS-avståndet vid sinusrytm). VES är breda och inte kopplade med en P-våg. Tillhörande T-våg är stor och har omvänd polaritet gentemot QRS-komplexet. Tillsammans bildar de ett bisarrt QRST-komplex (Kittleson & Kienle, 1998).

QRS-komplexet är brett pga. att depolarisationen startar någonstans i kammarmyokardiet och depolarisationsvågen inte kan utnyttja retledningssystemet, vilket gör att det tar längre tid än vanligt att depolarisera kamrarna. Repolarisationen blir också onormal och ses i den stora T-vågen som följer komplexet. Det kan det vara svårt att urskilja T-vågen då den ofta är sammanhängande med QRS-komplexet med mycket kort eller inget S-T-segment (Martin, 2013; Kittleson & Kienle, 1998).

Om VES utgår från höger kammare går depolarisationen mot de positiva polerna i avledningarna I, II, III och aV_F på EKG vilket leder till att QRS-komplexet blir rättvänt. Om VES utgår från vänster kammare går depolarisationen mot de negativa polerna av avledningarna och QRS-komplexet blir uppochnedvänt (se bild 2). Utifrån utseendet på EKG kan således avgöras var det ektopiska fokuset ligger (Kittleson & Kienle, 1998).



Bild 2 – EKG från en hund med klaffläckage över mitralis och VES av olika morfologi. Positivt QRS i fjärde slaget vid ektopiskt foci i höger kammare och negativt QRS i tolfte slaget vid ektopiskt foci i vänster kammare. Fonokardiogrammet under EKG visar de förändrade hjärtljuden med reducerat holosystoliskt blåsljud, mitralisregurgitation och utebliven andra hjärton. Bildkälla: Clarence Kvart.

Ventrikeltakykardi

Ventrikeltakykardi är tre eller fler på varandra följande VES och en rytm högre än 180 slag/minut. VT kan vara uniform (alla QRS ser lika ut) eller multiform (QRS ser olika ut, kallas ofta multifokala pga. troligen flera olika ektopiska foci) (Kittleson & Kienle, 1998).

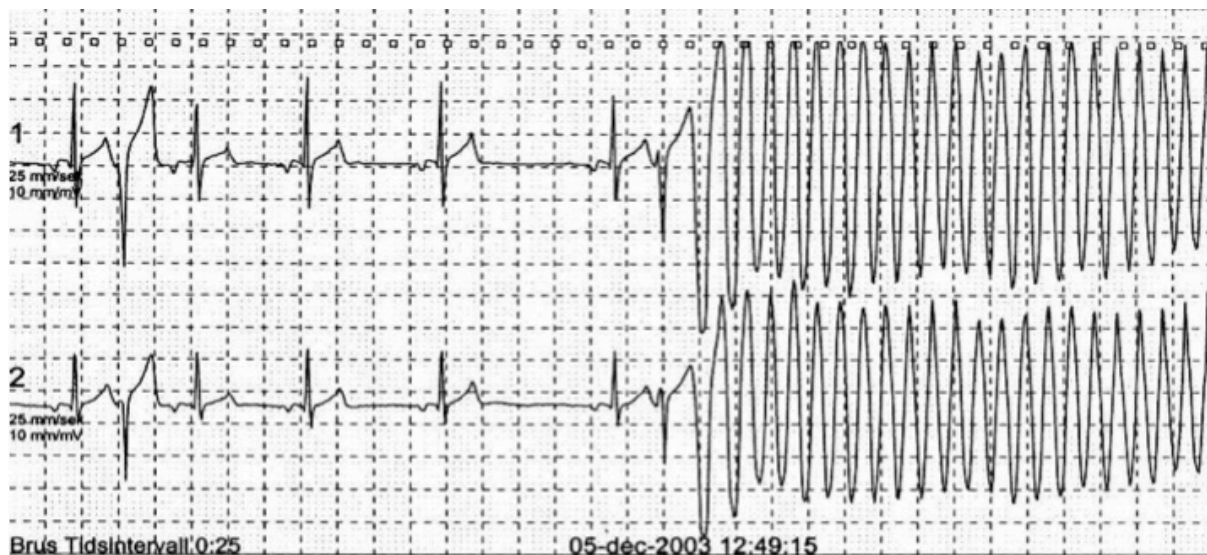


Bild 3 – Holter-EKG från hund med VES i andra slaget följt av en snabb ventrikulär takykardi diagnostiserad med AEKG. Bildkälla: Clarence Kvart.

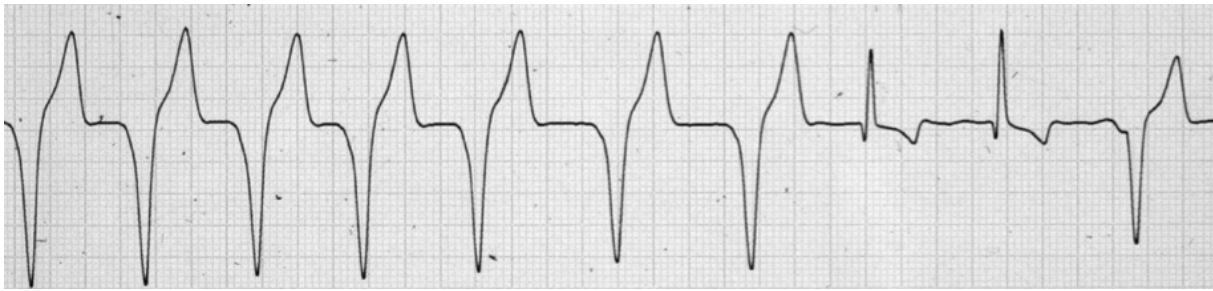


Bild 4 – EKG från hund med ventrikulär takykardi med negativ QRS-morfologi som genom sin långsamma rytm ej upptäcktes vid auskultation med stetoskop. Notera den normala hjärtrytmen vid de två typiska hjärtslagen på slutet av detta EKG. Bildkälla: Clarence Kvart.

Ventrikelflimmer

Ventrikelflimmer kan uppkomma via kammarfladder. Kammarfladder är när takykardin går så fort att QRS-komplex och T-våg inte kan urskiljas och baslinjen liknar en sinuskurva (se bild 5). Kammarfladder övergår ofta snabbt till kammarflimmer (Kittleson & Kienle, 1998). Vid kammarflimmer sker depolarisationerna slumpmässigt från olika ställen i kammaren (Martin, 2013). På EKG syns inga urskiljbara P-QRS-T-komplex utan endast oregelbundna svängningar i baslinjen syns (Kittleson & Kienle, 1998).

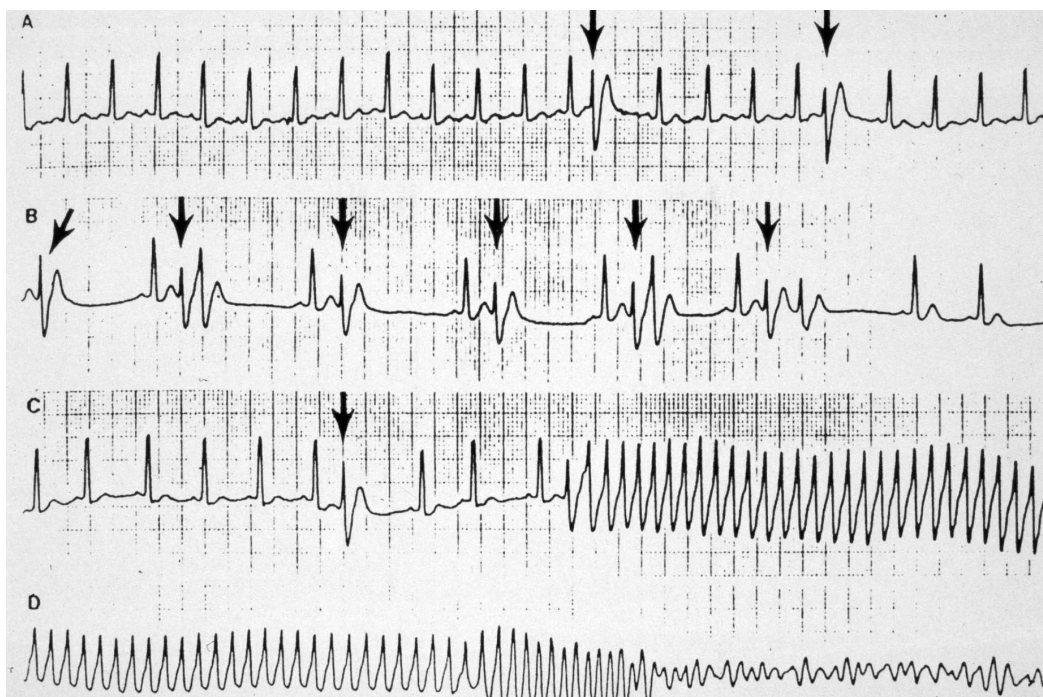


Bild 5 – EKG från en hund med ventrikulära extraslag (pilarna) som kommer tätt inpå T-vågen från föregående slag: R-på-T-fenomen. Återkommande VES övergår sedan i ventrikulär takykardi och slutligen kammarflimmer. Bildkälla: Clarence Kvart.

Prevalens

Ventrikulära takyarytmier är de vanligaste arytmier hos hund och katt (Kittleson & Kienle, 1998). I en studie av 1368 hundar hade 7 % (91 hundar) ventrikulära arytmier. VES var vanligast och stod för 80 % av de ventrikulära arytmier (Aptekmann *et al.*, 2010). Arytmier

hos unga friska hundar är ovanligt men antalet VES ökar med hundens ålder (Ulloa *et al.*, 1995).

Primära ventrikulära takykardier beror på hjärtsjukdom som t.ex. kardiomyopati och åtföljs ofta av synkope. VES kan även uppkomma sekundärt till toxinpåverkan, magomvridning, anemi, hypokalemi, sepsis, tumör, trauma och hjärtsvikt (Côte & Ettinger, 2005; Martin, 2013).

Diagnostik

En arytm är användbar som en tidig indikator på hjärtsjukdom när andra avvikelser på EKG ännu inte är diagnostiska. Ventrikulära takyarytmier förekommer ofta oregelbundet och därför är det en fördel att göra en längre EKG-avläsning för att öka chansen att upptäcka arytmien (Petrie, 2005).

24-timmars EKG

24-timmars ambulatorisk elektrokardiografi (AEKG), även kallat "Holter monitoring" är mer lämpad än ett vanligt korttids-EKG på klinik för att upptäcka oregelbundna arytmier. AEKG har fördelen att övervakningen sker över en längre tidsperiod och att mätning kan ske i hemmiljö. Jämfört med tre-minuters EKG ger AEKG en mer korrekt bild över hjärtrytmen då endast 0,2 % av dygnets alla depolarisationer uppfattas med ett vanligt tre-minuters EKG. För att då kunna upptäcka en arytm måste den ske mycket ofta (Meurs *et al.*, 2002).

AEKG är en bärbar EKG-apparat, liten som ett cigarettpaket, som hunden bär med sig i en väska på ryggen. Hunden övervakas i 24-timmar i hemmiljö för att få en så korrekt bild av hjärtrytmen som möjligt (Petrie, 2005).

Inom veterinärmedicinen används AEKG för att upptäcka oregelbundna arytmier, bedöma frekvens, allvarlighetsgrad av arytmien, val av antiarytmiskt preparat, effektiviteten av ett antiarytmiskt preparat, för att screena hundar för kardiomyopati och för att utesluta hjärtsjukdom, som ARVC hos boxer, vid avelsurval (Petrie, 2005).

Hundar som får extraslag kan få synkope. Detta genom att arytmien orsakar blodtrycksfall som leder till hypoxi och resulterar i att hunden svimmar. Hundar som får synkope är den vanligaste orsaken till en utredning med AEKG (Petrie, 2005).

Frånvaro av VES på EKG på kliniken innebär inte att VES inte förekommer vid andra tider på dygnet (Meurs *et al.*, 2002). I en studie av hundar som genomgått splenektomi jämfördes EKG gjorda på klinik med 24-timmars AEKG. Resultaten visade att hundar som hade 100 % normalt EKG i sjukhuset hade mellan 10-3000 VES/h när de övervakades med Holter monitor (Marino *et al.*, 1994).

Variabilitet, specificitet och sensitivitet hos 24-timmars EKG

Inom veterinärmedicinen används oftast bara en AEKG-inspelning omfattande 24-timmar och behandlingsstrategier och prognos baseras på den. Men det förekommer dag-till-dag variation

som är viktig att ha i åtanke vid bedömningar. I humanmedicin används AEKG under längre tidsperioder och där ses dag-till-dag variation i arytmifrekvens. Utvärdering av ett 72-timmars AEKG visar att så mycket som 83 % reduktion av VES-frekvens kan ske spontant utan behandling (Morganroth *et al.*, 1978). En signifikant effekt av antiarytmika erhålls således först vid en 80-90 % reduktion av VES-frekvens (Winkle *et al.*, 1978).

I en studie undersöktes dag-till-dag variabilitet av VES hos 10 Boxrar med arytmogen högersidig kammarmarkardiomyopati (ARVC) med >500VES/24h i sju dagar med 24-timmars EKG. Variationen av VES under studieperioden var mindre än 80 % och då inom gränserna för spontanitet. Däremot var variationen i graden av arytmier (enkla VES; bigemi, trigemi; dubletter, tripletter; R-på-T-fenomen) inte lika stor. Hundarna som inte hade någon variation i graden av arytmier hade hög frekvens av VES: graden av arytmier var omvänt relaterad till VES-frekvens. Studien fann inget samband mellan frekvens av VES och dag då inspelning skedde. Författarna framhäver att spontan variation i VES-frekvens försvårar tolkning av upprepade AEKG. Variationen har störst betydelse vid bedömning av effektiviteten hos antiarytmika och förloppet av sjukdom (Spier & Meurs, 2004).

Hos hund har 24-timmars EKG en mycket högre sensitivitet för att upptäcka intermittenta arytmier än vanliga tre-minuters EKG som utförs i sjukhus. En studie där vuxna Boxrar undersöktes med både vanligt korttids-EKG och 24-timmars AEKG visade att korttids-EKG hade bra specificitet men dålig sensitivitet. Specificiteten hos korttids-EKG är bra om ett VES eller fler ses. Sensitiviteten hos korttids-EKG ökade när prevalensen VES ökade eller om hunden hade synkope. Författarna menar att om ett ventrikulärt extraslag syns på korttids-EKG är det en bra indikator på att hunden bör undersökas ytterligare. Författarna poängterar att det ännu inte är bevisat att antalet VES hänger ihop med grad av arytmier (Spier & Meurs, 2004). Liknande studie har gjorts på dobermann med överensstämmande resultat (Wess *et al.*, 2010).

Antal VES hos friska hundar

Användning av AEKG för screening är något kontroversiell då frekvensen VES hos normala friska hundar inte är så noga undersökt. I en studie gjordes 24-timmars AEKG på 228 friska beagles och VES hittades hos 49 (21,5 %) av hundarna. Antalet VES var <9 hos alla utom fyra hundar. Trots att det var en stor studie är det svårt att dra slutsatser då den utfördes på endast en ras och i laboratoriemiljö (Ulloa *et al.*, 1995).

I en annan studie har 24-timmars AEKG gjorts på 50 friska storvuxna hundraser av varierande ålder, kön och ras. Bara större hundraser (>18 kg) ingick i studien då de är mest lika raserna som oftast drabbas av kardiomyopati: boxer och dobermann. Boxer och dobermann exkluderades dock ur studien pga. deras predisposition för hjärtsjukdom. Resultaten visade att endast 4 (8 %) av hundarna hade fler än ett VES på rad och 34 (68 %) av hundarna hade inga VES. Ingen av hundarna hade > 24 VES. Författarna drar slutsatsen att friska vuxna hundar sällan har VES och att förekomst av många eller sekvenser av VES kan indikera systemisk- (Meurs *et al.*, 2001) eller hjärtsjukdom (Meurs *et al.*, 2001; Marino *et al.*, 1994).

Anestesi

Hjärtarytmi är en vanlig komplikation vid generell anestesi hos smådjur. I en studie hade 2,5 % av de sövda patienterna arytmier. Postoperativa arytmier är också vanliga speciellt hos patienter efter en splenektomi, magomvridning eller trauma (Duerr *et al.*, 2007).

50 unga friska hundar studerades pre-och postoperativt vid en kastrering. VES var vanligast postoperativt och sågs hos 22 (44 %) av hundarna jämfört med preoperativt då endast 4 hundar hade VES. Alla hundar med VES innan operationen hade det även efter operationen. VT sågs endast postoperativt hos två hundar. Ingen signifikant skillnad angående förekomst av arytmier visades mellan de två använda anestesiprotokollen i studien. Författaren understryker att det finns risk för allvarliga hjärtarytmier vid sövning av unga friska individer (Duerr *et al.*, 2007).

Kardiomyopati

24-timmars EKG kan vara användbart vid diagnostisering av vissa kardiomyopati. De vanligaste är ARVC hos boxer och dilaterad kardiomyopati (DCM) hos dobermann (Petrie, 2005). För dobermann anses AEKG vara bästa metoden för att upptäcka hundar som senare kommer utveckla DCM trots att de verkar friska vid vanlig klinisk undersökning (Calvert *et al.*, 2000).

Vid diagnostisering av kardiomyopati med hjälp av en AEKG bedöms förekomsten av VES (Mötsküla *et al.*, 2013). Flera olika ”cut off”-värden på antalet VES/24h har föreslagits för att särskilja sjuka och icke-sjuka individer, bl.a. 50 (Meurs *et al.*, 1999), 100 (Wess *et al.*, 2010) och 1000 VES/24h (Mötsküla *et al.*, 2013).

122 boxrar med kliniska symtom som tydde på hjärtsjukdom undersöktes med AEKG. Resultaten visar att boxrar med ventrikulär takykardi, av hanligt kön och som var äldre hade sämre prognos. Däremot hade boxrar yngre än 4,5 år och med <50 monomorfa VES/24h en bättre långsiktig prognos. Författarna drar slutsatsen att AEKG kan vara användbart för att undersöka boxrar med misstänkt ARVC (Mötsküla *et al.*, 2013).

Behandling

Medicinskt: antiarytmika

För att behandla arytmier från ektopiska foci kan läkemedel ges som förlänger den spontana depolarisationen i ektopiska foci så att sinusrytmen tar över igen. För att behandla retledningsproblem skulle läkemedel med förmågan att öka retledningshastigheten vara av nytta och även läkemedel som förlänger cellernas refraktärperiod (Miller & Adams, 2009).

Antiarytmika klass I

Klass I antiarytmika verkar i fas 0 (se bild 1) genom att blockera Na⁺-kanaler. De binder intracellulärt och motverkar inflöde av natriumjoner och depolarisering (Miller & Adams, 2009). Exempel på klass I-farmaka är lidokain, kinidin, prokainamid och mexiletin. ”Cardiac Arrhythmia Suppression Trial” (CAST)-studien på människor med hjärtinfarkt visade att

behandling med klass I antiarytmika ökade dödligheten (Echt *et al.*, 1991). Resultaten från CAST var slående och användningen av klass I-läkemedel har efter publiceringen kraftigt minskat inom både humanmedicinen och veterinärmedicinen (Côte & Ettinger, 2005).

Antiarytmika klass II

Klass II antiarytmika verkar i både fas 2 och fas 4 (se bild 1). Klass II antiarytmika är betablockare och kan vara selektiva eller oselektiva. Selektiva hämmar endast β_1 -receptorer i hjärtat och oselektiva blockerar även andra betareceptorer. Betablockare är antagonister till betareceptorn (Miller & Adams, 2009). Exempel på klass II är propranolol (oselektiv) och atenolol (selektiv för β_1) (Miller & Adams, 2009). Atenolol förlänger refraktärperioden och hämmar inverkan av sympatikus på hjärtat vilket minskar risken för att ventrikulära extraslag ska orsaka VT och kammarflimmer om arytmien beror på "re-entry" (Kittleson & Kienle, 1998).

Antiarytmika klass III

Klass III antiarytmika verkar i fas 3 (se bild 1) genom att påverka K^+ -pumpar. De blockerar utflödet av kalium och förlänger aktionspotentialens duration och därmed även refraktärperioden. På EKG kan en Q-T-förlängning ses. Klass III antiarytmika är på uppgång och anses effektiva för att förhindra plötslig död i kammarflimmer. Exempel på klass III är amiodaron och sotalol (Miller & Adams, 2009).

Amiodaron används mycket inom humanmedicinen för att behandla ventrikulär takykardi och kammarflimmer. Amiodaron har utöver klass III-effekt även verkan som Na-kanalhämmare (klass I), betablockare (klass II) och svag kalciumkanalhämmare (klass IV). Beskrivna bieffekter hos hund är hepatopati, thyroiddysfunktion, GI-problem och keratopati (Bicer *et al.*, 2002).

Användningen av amiodaron är låg inom veterinärmedicinen men ökar pga. reduktionen av klass I antiarytmika. En retrospektiv studie av hundar med ventrikulär arytmier visar att amiodaron är ett säkert och effektivt sätt att behandla arytmier som inte kan kontrolleras med vanligen använda antiarytmika. I studien rapporterades inga allvarliga biverkningar (Pedro *et al.*, 2012).

Sotalol har utöver klass III effekt även viss klass II verkan. Sotalol förlänger refraktärperioden (förlängt Q-T-intervall på EKG) och har en oselektiv β -blockande effekt (Miller & Adams, 2009).

Kombinationsterapi

I vissa fall har en kombination av två läkemedel visats ha bättre effekt än om endast en av dem ges. Kombination av betablockare (klass II) och en natriumkanalhämmare (klass I) är effektivare än substanserna var för sig. I en studie var kombinationen kinidin (klass I) och propranolol (klass II) effektivare än preparaten givna var för sig för att motverka ventrikulära arytmier (Gordon & Kittleson, 2008).

En vanlig använd kombination för att behandla ventrikulära arytmier är prokainamid (klass I) och atenolol (klass II) eller propranolol (klass II). Även mexiletin (klass I) och sotalol (klass III) kan kombineras. Effektiviteten hos mexiletin är omdiskuterad och har många biverkningar så därför är ett alternativ att ge det i en kombination med ett annat läkemedel. Mexiletin förkortar Q-T-intervallet som förlängts på grund av sotalolbehandling utan att förhindra den antiarytmiska verkan (Gordon & Kittleson, 2008).

Proarytmisk effekt

Antiarytmika kan ha proarytmisk effekt. Proarytmi är induktionen av en ny arytmier eller förvärring av existerande arytmier till följd av en läkemedelsbehandling inom det terapeutiska spannet (Friedman & Stevenson, 1998). Innan en antiarytmisk terapi inleds måste riskerna med proarytmi vägas mot risken med obehandlad ventrikulär arytmier (Meurs *et al.*, 2002).

Vilken antiarytmika till vilken arytmier?

En jämförande studie av fyra vanliga antiarytmikabehandlingar har gjorts på 49 Boxrar med ventrikulära takyarytmier. I studien undersöktes effektiviteten hos prokainamid (klass I), atenolol (klass II), sotalol (klass III) och kombinationen mexiletin (klass I) och atenolol. Resultaten visade att endast sotalol och kombinationen mexiletin-atenolol gav en signifikant minskning av antalet VES och grad av arytmier. Atenolol och prokainamid gav ingen signifikant minskning. Sotalol uppvisade minimala proarytmiska effekter. Studien visade också att inget av preparaten gav signifikant minskning av synkope. Däremot visades att behandling jämfört med ingen behandling gav signifikant minskning i förekomst av synkope. Av de effektiva preparaten uppfattade författarna att djurägarna fann det lättare att ge sotalol två gånger/dag än kombinationen mexiletin-atenolol som krävde administration tre gånger dagligen (Meurs *et al.*, 2002).

Inom humanmedicinen finns ett graderingssystem för arytmier infört av Lown och Wolf. Hos människor med ischemisk hjärtsjukdom till följd av ateroskleros är det konstaterat att fler VES/h ökar risken för plötslig död. Graderingssystemet har även använts inom veterinärmedicinen för att indikera när VES ska behandlas med antiarytmika (Kittleson & Kienle, 1998).

Akuta livshotande VT behandlas med lidokain intravenöst. Lidokain är effektivt, säkert, har kort halveringstid och verkar snabbt så det lämpar sig väl till akuta situationer. Om det inte fungerar testas prokainamid som också är en klass I antiarytmika (Kittleson & Kienle, 1998). För att behandla kronisk VT provas initialt sotalol förutom till schäfer där det är proarytmiskt. Alternativt kan kombinationen mexiletin-atenolol ges vilket liksom sotalol är mycket effektivt till boxer (Kittleson & Kienle, 1998).

När hunden ska börja behandlas för sin arytmier är inte helt klarlagt. Viktigt att beakta är dels om det finns kliniska tecken relaterade till arytmier och om patienten är i riskzonen för plötslig död. Risken baseras oftast på antalet dubletter, tripletter, sekvenser av takykardi, multifforma ventrikulära komplex och hur tidigt VES kommer i förhållande till föregående QRS-komplex på EKG (Petrie, 2005).

Defibrillator

Det enda sättet att bryta kammarflimmer är genom elektrisk defibrillering. Om flimret kommer i slutstadiet hos en patient med allvarlig hjärtsjukdom återkommer ofta flimret trots lyckad defibrillering. För att defibrillering ska vara av nytta bör patienten vara frisk i övrigt och flimret vara oväntat t.ex. pga. anestesi eller ormbett (Kittleson & Kienle, 1998).

Predisponerade raser/sjukdomar

Arytmogen högerkammar kardiomyopati (ARVC) hos boxer

VT och dilaterad kardiomyopati är symtom på ARVC och står för en hög morbiditet och mortalitet hos boxer. Synkope är oftast det första kliniska symtomet, vanligen vid ansträngning eller stress (Kraus *et al.*, 2007). Vissa raser, t.ex. boxer, kan normalt ha en högre förekomst av antal VES/24h än andra raser (Meurs *et al.*, 1999). Förekomst av VT hos boxer innebär en ökad risk för plötslig död (Mötsküla *et al.*, 2013).

Sotalol är förstahandsvalet till boxer med ARVC. Om det inte hjälper kan sotalol kombineras med mexiletin. Även kombinationen atenolol-mexiletin kan ges om hunden har kraftigt skadat myokard för då kan sotalol istället verka proarytmiskt. Fungerar inget av ovanstående kan amiodaron ges men viktigt är att komma ihåg dess biverkningar, t.ex. hepatopati vid långtidsanvändning (Kraus *et al.*, 2007).

Dilaterad kardiomyopati (DCM) hos dobermann

Dobermann kan drabbas av DCM och VES är ett vanligt fynd. Antalet VES ökar när sjukdomen fortlöper och förekomst av VES kan leda till plötslig död (Wess *et al.*, 2010). DCM karakteriseras av först en långsam progressiv fas då de första VES kan ses, sedan utvecklas VT. VT, synkope och plötslig död är associerat till DCM (Kraus *et al.*, 2007).

I en studie med 114 dobermanns innebar förekomst av ventrikulära extraslag en förhöjd risk att utveckla DCM. Alla hundar med >50 VES/24h och 94 % av hundarna med dubletter eller tripletter fick DCM (Calvert *et al.*, 2000).

Dobermann med VT behandlas med sotalol. Kombinationen mexiletin-atenolol/sotalol kan vara ännu effektivare. Amiodaron är också verkningsfullt hos hundar med kraftig VT men dobermann har hög incidens biverkningar, framförallt leverskador, varför noga övervakning av leverenzymmer är ett måste (Kraus *et al.*, 2007).

Medfödd ventrikulär arytm hos schäfer

Unga schäfrar kan ha VT som utvecklas i ung ålder, 12-16 veckor. Vissa får ett progressivt förlopp och andra får hastigt mycket VT och en plötslig död (Côte & Ettinger, 2005; Kraus *et al.*, 2007). Hundar med enstaka episoder av VT behöver inte behandlas men de som har risk för plötslig död, >10 episoder av VT/24h vid AEKG, bör behandlas. Mexiletin och prokainamid ger ingen signifikant reduktion av VT. Sotalol har proarytmisk effekt hos schäfer och bör inte ges som monoterapi (Gelzer *et al.*, 2010). Istället kan kombinationen sotalol-

mexiletin ges som minskar VT men det är oklart om risken för plötslig död minskas. Amiodaron är ännu inte testat på schäfer (Kraus *et al.*, 2007).

DISKUSSION

Innan CAST-studien var klass I antiarytmika förstahandsvalet vid behandling av ventrikulära arytmier (Kittleson & Kienle, 1998). Därefter har behandling av ventrikulära arytmier ifrågasatts än mer och användning av klass I antiarytmika minskat (Côte & Ettinger, 2005).

Klass I antiarytmika verkar genom att blockera natriumjonkanaler i fas 0 och motverkar därmed depolarisering av ektopiskt foci (Miller & Adams, 2009). En tanke varför effekten är dålig är om blockeringen inte hämmar kanalen fullt ut. Cellen blir depolariserad men inte i lika hög grad vilket gör att repolariseringen går fortare. Om arytmien beror på "re-entry" är cellerna mottagliga för en ny depolarisation snabbare vilket ökar arytmien istället för att minska den.

I vilket stadie behandling ska sättas in är en mycket relevant och viktig frågeställning. Det är ännu inte känt om antalet VES hänger ihop med allvarlighetsgrad av sjukdom (Spier & Meurs, 2004). Behandling av ventrikulär takykardi görs vid risk för plötslig död. Den största riskfaktorn är underliggande hjärtsjukdom oberoende av utseendet på VES. Riskgrupper är boxer och dobermann med dilaterad kardiomyopati och schäfer med medfödd ventrikulär arythmi (Kittleson & Kienle, 1998).

Beslutet att starta en behandling bör grundas i kliniska symtom och inte på frekvens eller morfologin hos de ventrikulära extraslagen (Côte & Ettinger, 2005). Istället för att fokusera på siffror – antalet extraslag eller hjärtfrekvensen, bör fokus ligga på de kliniska symtomen som indikerar sänkt "cardiac output": synkope och trötthet (Kittleson & Kienle, 1998). Viktigt vid bedömning av prognos är dock att hänsyn tas till utseendet av EKG. Om QRS-komplexen ser olika ut är det läge att sätta in behandling tidigare vid samma antal VES än om de ser lika ut då multifforma QRS-komplex tyder på fler ektopiska foci och därmed en större hjärtskada (Kittleson & Kienle, 1998).

För att veta när behandling ska sättas in är det viktigt att ta en bra anamnes och gärna göra ett 24-timmars AEKG. Friska hundar har inte >24 VES/dygn (Meurs *et al.*, 2001; Ulloa *et al.*, 1995). Har hunden >24 VES/dygn är det en indikator på att en noggrannare undersökning är angelägen då det kan bero på bakomliggande hjärtsjukdom (Meurs *et al.*, 2001, Marino *et al.*, 1994).

Flertalet studier har gjorts på de predisponerade raserna boxer och dobermann. En studie fann att dobermanns med >50 VES/24h alla utvecklade DCM (Calvert *et al.*, 2000). Blott förekomst av VES innebär ökad risk för plötslig död (Wess *et al.*, 2010).

Boxer och även dobermann kan normalt ha en högre förekomst av VES/24h (Meurs *et al.*, 1999) och därför bör insättande av behandling inte grundas endast på frekvens VES. En studie

visade att boxer yngre än 4,5 år med <50 monomorfa VES/24h har en god långsiktig prognos (Mötsküla *et al.*, 2013).

En konklusion angående enstaka VES hos icke-predisponerade raser utan hjärtrelaterade symtom (synkope, trötthet) är att de inte är aktuella att behandla. Däremot predisponerade raser med >50 VES är patienter att övervaka noggrannare då de troligtvis kommer utveckla kardiomyopati.

Akut ventrikulär takykardi hos patienter utan underliggande hjärtsjukdom behandlas med lidokain för att minska risken att de går in i kammarflimmer. Det finns ingen anledning att behandla friska patienter om de har en mild variant av VT då de oftast inte orsakar plötslig död. Kammarflimmer däremot är dödligt och det effektivaste sättet att bryta flimret är defibrillering. Framgången med defibrillering är högre om patienten är frisk och om den sker fortast möjligast efter starten av flimret (Kittleson & Kienle, 1998).

I en studie av fyra olika antiarytmika visades att inget av de testade preparaten gav signifikant minskning av synkope. Däremot var det en signifikant minskning av synkope hos alla behandlade hundar jämfört med obehandlade hundar (Meurs *et al.*, 2002). I veterinära studier är det ofta svårt att få till tillräckligt stora urvalsgrupper för att få ett signifikant resultat. Speciellt svårt blir det när studiepopulationen delas in i undergrupper vilket var fallet i ovanstående studie. Det är troligt att om en större studie hade gjorts skulle de två effektiva preparaten, sotalol och kombinationen mexiletin-atenolol, också ha fått en signifikant minskning av synkope.

Sotalol har visats ha bra effekt för att behandla ventrikulära arytmier och har låg proarytmisk effekt (Meurs *et al.*, 2002), undantaget schäfer (Gelzer *et al.*, 2010). Att sotalol har så bra effekt kan bero på att det både är en kaliumkanalshämmare (klass III) och en betablockare (klass II) (Miller & Adams, 2009). Den proarytmiska effekten av sotalol hos schäfer kan höra ihop med den okända genetiska bakgrunden till att de får ventrikeltakykardier i ung ålder. Vid kombinationsterapi sker ofta kombination med en betablockare (Gordon & Kittleson, 2008). Betablockarna fungerar troligen så bra för att det autonoma nervsystemet ofta är involverat i uppkomsten av ventrikulära takyarytmier. Ett ventrikulärt extraslag utlöser baroreflexen så att parasympatikus inaktiveras och hjärtrytmen ökas (Noszczyk-Nowak, 2012a).

SLUTSATS

24-timmars EKG (AEKG) är mycket användbart för att diagnostisera ventrikulära takyarytmier. Antalet VES är en bra indikator för att utreda bakomliggande hjärtsjukdom men fler studier behöver göras på friska hundar för att veta vad som är normalt.

Behandling bör sättas in med basis i de kliniska symtomen och ta stöd av EKG-utseendet. Sotalol eller en kombination av en klass I och klass II antiarytmika är lämpliga behandlingsalternativ att testa initialt.

REFERENSLISTA

- Aptekmann, K.P., Vailati, M. do C.F., Fortuna, T. de O.M., Schwartz, D.S., (2010). Prevalence of cardiac arrhythmias and conduction disturbances in dogs and cats in Botucatu, Brazil (2003-2007). *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 47, 371–379.
- Bauer, A., Schmidt, G., (2003). Heart rate turbulence. *J. Electrocardiol.* 36 Suppl, 89–93.
- Bicer, S., Nakayama, T., Hamlin, R.L., (2002). Effects of Chronic Oral Amiodarone on Left Ventricular Function, ECGs, Serum Chemistries, and Exercise Tolerance in Healthy Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 16, 247–254.
- Calvert, C.A., Jacobs, G.J., Smith, D.D., Rathbun, S.L., Pickus, C.W., (2000). Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216, 34–39.
- Cha, Y.-M., Lee, G.K., Klarich, K.W., Grogan, M., (2012). Premature Ventricular Contraction-Induced Cardiomyopathy A Treatable Condition. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 5, 229–236.
- Cranefield, P.F., Wit, A.L., Hoffman, B.F., (1973). Genesis of Cardiac Arrhythmias. *Circulation* 47, 190–204.
- Duerr, F.M., Carr, A.P., Duke, T., Shmon, C.L., Monnet, E., (2007). Prevalence of perioperative arrhythmias in 50 young, healthy dogs. *Can. Vet. J.* 48, 169–177.
- Echt, D.S., Liebson, P.R., Mitchell, L.B., Peters, R.W., Obias-Manno, D., Barker, A.H., Arensberg, D., Baker, A., Friedman, L., Greene, H.L., Huther, M.L., Richardson, D.W., (1991). Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. *N. Engl. J. Med.* 324, 781–788.
- Côte E., Ettinger, S.J. (2005). Electrocardiography and Cardiac Arrhythmias. I Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (red.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6. uppl. St. Louis: Elsevier Saunders, 1040-1077.
- Friedman, P.L., Stevenson, W.G., (1998). Proarrhythmia. *Am. J. Cardiol.* 82, 50N–58N.
- Gelzer, A.R.M., Kraus, M.S., Rishniw, M., Hemsley, S.A., Moïse, N.S., (2010). Combination therapy with mexiletine and sotalol suppresses inherited ventricular arrhythmias in German shepherd dogs better than mexiletine or sotalol monotherapy: A randomized cross-over study. *J. Vet. Cardiol.* 12, 93–106.
- Gordon S.G., Kittleson M.D., (2008). Drugs used in the management of heart disease and cardiac arrhythmias. I Maddison, J.E., Page, S.W., (red.), *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2 uppl. St. Louis: Elsevier Health Sciences, 380-457.
- Kittleson, M.D., Kienle, R.D. (1998). *Small Animal Cardiovascular Medicine*. St. Louis: Mosby.
- Kraus M.S., Gelzer A.R.M., Moïse S., (2007). Treatment of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. I Tilley, L.P., Jr, F.W.K.S., Oyama, M., Sleeper, M.M. (red.), *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 4. uppl. St. Louis: Elsevier Health Sciences, 315-332.
- Marino, D.J., Matthiesen, D.T., Fox, P.R., Lesser, M.B., Stamoulis, M.E., (1994). Ventricular Arrhythmias in Dogs Undergoing Splenectomy: A Prospective Study. *Vet. Surg.* 23, 101–106.
- Martin, Mike. (2013). *Small Animal ECGs: An Introductory Guide*. 2. uppl. Oxford: John Wiley & Sons.
- Meurs, K.M., Spier, A.W., Miller, M.W., Lehmkuhl, L., Towbin, J.A., (1999). Familial Ventricular Arrhythmias in Boxers. *J. Vet. Intern. Med.* 13, 437–439.

- Meurs, K.M., Spier, A.W., Wright, N.A., Atkins, C.E., DeFrancesco, T.C., Gordon, S.G., Hamlin, R.L., Keene, B.W., Miller, M.W., Moise, N.S., (2002). Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221, 522–527.
- Meurs, K.M., Spier, A.W., Wright, N.A., Hamlin, R.L., (2001). Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218, 1291–1292.
- Miller M.W., Adams H.R., (2009). Antiarrhythmic agents. I Riviere, J.E., Papich, M.G. (red.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ames: John Wiley & Sons, 575-602.
- Morganroth, J., Michelson, E.L., Horowitz, L.N., Josephson, M.E., Pearlman, A.S., Dunkman, W.B., (1978). Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* 58, 408–414.
- Mötsküla, P. f., Linney, C., Palermo, V., Connolly, D. j., French, A., Dukes McEwan, J., Luis Fuentes, V., (2013). Prognostic Value of 24-Hour Ambulatory ECG (Holter) Monitoring in Boxer Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 904–912.
- Noszczyk-Nowak, A., (2012a). Heart rate turbulence in mild-to-moderate aortic stenosis in boxers. *Pol. J. Vet. Sci.* 15, 477–481.
- Noszczyk-Nowak, A., (2012b). Heart rate turbulence in healthy dogs and dogs with dilated cardiomyopathy. *Pol. J. Vet. Sci.* 15, 469–475.
- Pedro, B., López-Alvarez, J., Fonfara, S., Stephenson, H., Dukes-McEwan, J., (2012). Retrospective evaluation of the use of amiodarone in dogs with arrhythmias (from 2003 to 2010). *J. Small Anim. Pract.* 53, 19–26.
- Petrie, J.-P., (2005). Practical Application of Holter Monitoring in Dogs and Cats. *Clin. Tech. Small Anim. Pract., Cardiology* 20, 173–181.
- Sjaastad, O.V., Hove, K., Sand, O., (2010). The cardiovascular system. I Sjaastad, O.V., Hove, K., Sand, O. (red.), *Physiology of Domestic Animals*. Oslo: Scan. Vet. Press, 355-424.
- Spier, A.W., Meurs, K.M., (2004). Evaluation of spontaneous variability in the frequency of ventricular arrhythmias in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 224, 538–541.
- Ulloa, H.M., Houston, B.J., Altrogge, D.M., (1995). Arrhythmia prevalence during ambulatory electrocardiographic monitoring of beagles. *Am. J. Vet. Res.* 56, 275–281.
- Wess, G., Schulze, A., Geraghty, N., Hartmann, K., (2010). Ability of a 5-Minute Electrocardiography (ECG) for Predicting Arrhythmias in Doberman Pinschers with Cardiomyopathy in Comparison with a 24-Hour Ambulatory ECG. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 367–371.
- Winkle, R.A., Gradman, A.H., Fitzgerald, J.W., (1978). Antiarrhythmic drug effect assessed from ventricular arrhythmia reduction in the ambulatory electrocardiogram and treadmill test: Comparison of propranolol, procainamide and quinidine. *Am. J. Cardiol.* 42, 473–480.